

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860106

研究課題名(和文) 心筋ナトリウムチャンネル関連遺伝子解析に基づく抗不整脈薬の個別投与設計法の構築

研究課題名(英文) Analysis of cardiac sodium channel-related gene polymorphisms for dose adjustment of anti-arrhythmic drugs

研究代表者

土岐 浩介 (DOKI, Kosuke)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：90620881

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心筋Naチャンネル関連遺伝子多型に着目して、Naチャンネル遮断薬の臨床効果における個人差の原因を調査した。Naチャンネルのプロモーター領域の遺伝子変異は、Naチャンネル遮断薬の有効血中濃度範囲を低濃度へシフトした。また、 β 1アドレナリン受容体の遺伝子変異は、臨床効果の減弱と関連した。これらの遺伝子多型の影響をNaチャンネル遮断薬の投与設計において考慮することで、Naチャンネル遮断薬による不整脈治療の成功率を高めることができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Inter-individual variability in anti-arrhythmic efficacy of sodium channel blockers was examined on the basis of cardiac sodium channel-related gene polymorphism analysis. Asian-specific promoter haplotype of the cardiac sodium channel gene was associated with effectiveness in lower concentration of sodium channel blockers. β 1-adrenergic receptor polymorphism led to reduced anti-arrhythmic efficacy of sodium channel blocker. These findings suggest that cardiac sodium channel-related gene polymorphisms are important for dose adjustment of sodium channel blockers.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：心筋ナトリウムチャンネル ナトリウムチャンネル遮断薬 遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

- (1) 抗不整脈薬は、強力な薬理作用を有している一方で、催不整脈作用として既存の不整脈の増悪または新たな不整脈を発生させる可能性があるため、安全性の確保のために治療薬物モニタリング(TDM)が推奨される。抗不整脈薬のナトリウム(Na)チャネル遮断薬による治療では、一般的に有効血中濃度とされている濃度より低濃度でも効果のある患者や濃度範囲内でも効果のない患者が存在することが報告されているが、その原因は明らかでない。
- (2) 心筋 Na チャネル サブユニット *SCN5A* 遺伝子のプロモーター領域の変異(ハプロタイプ B)を有する患者(日本人のアレル頻度: 24%)では、心筋 Na チャネルの発現量が少ないため、Na チャネル遮断薬が低い血中濃度でも心筋 Na チャネルを十分に遮断できる可能性がある。
- (3) 1 アドレナリン受容体 389 コドンにおける変異(Arg389Gly)を有する患者(日本人のアレル頻度: 22%)では、Na チャネル遮断薬フレカイニドの抗不整脈効果が減弱することが報告されている。通常、1 アドレナリン受容体はアデニル酸シクラーゼを介して Na チャネルを不活性化するが、Gly 389 変異ではこの経路が減弱しているため、フレカイニドの Na チャネル遮断作用が現れにくいと推測されている。
- (4) フレカイニドは、CYP2D6 と CYP1A2 による肝代謝および腎排泄で体内から消失する。フレカイニドの血中濃度は個人差の大きいことが知られており、TDM が推奨される薬物である。TDM によって、血中濃度の変動要因を加味した投与量設計を行い、有効血中濃度範囲に血中濃度を保つことで有効性が向上すると考えられる。血中濃度の変動要因として、加齢や性別、腎機能、CYP2D6 の遺伝子多型の関与が明らかになっている。腎機能が血中濃度の変動要因となるが、腎排泄のメカニズムは明らかになっておらず、糸球体ろ過に加えて尿細管分泌が関与する可能性が指摘されている。
- (5) Na チャネル遮断薬プロパフェノンは、血中濃度の個人差が大きく、TDM が必要な薬物である。しかしながら、プロパフェノンの有効血中濃度範囲は十分に確立されておらず、ピーク値とトラフ値のどちらのモニタリングが適切であるのかも明らかでない。プロパフェノンは、CYP2D6 により主代謝物の 5-ヒドロキシプロパフェノンに代謝される。5-ヒドロキシプロパフェノンは活性代謝物であ

り、プロパフェノンと同等のナトリウムチャネル阻害活性を有するが、薬効評価において血中 5-5-ヒドロキシプロパフェノン度の測定が有用であるか否かは明らかでない。

2. 研究の目的

本研究では、心筋 Na チャネルの遺伝的な個人差による有効血中濃度範囲の違いを明らかにして、適切な投与量設定法を検討することで、不整脈治療の成功率を高めることを目的とした。

3. 研究の方法

心筋 Na チャネル関連遺伝子多型による有効血中濃度範囲の個人差を明らかにして、適切な投与量設定法を作成するために、以下の研究項目を計画した。

- (1) Na チャネル遮断薬の有効血中濃度によらず心筋 Na チャネル関連遺伝子多型の影響の解明
- (2) Na チャネル遮断薬の体内動態における個人差の原因の探索

(1) Na チャネル遮断薬のフレカイニドまたはプロパフェノンを上室性不整脈のために服用している患者を対象として、血中薬物濃度および臨床効果を調査した。臨床効果は自覚症状、12 誘導心電図ならびにホルター心電図によって判定した。血中薬物濃度は HPLC で測定した。*SCN5A* 遺伝子のプロモーター領域に存在する 6 つの連鎖する遺伝子多型のうち、-1418T>C と -1062T>C を PCR-RFLP 法で解析し、ハプロタイプ A(TT)、ハプロタイプ B(CC) およびハプロタイプ C(CT) を判定した。また、1 アドレナリン受容体の Arg389Gly 遺伝子多型は PCR-RFLP 法で解析した。本研究は筑波大学医の倫理委員会の承認を得て行った。

(2) フレカイニド血中濃度の個人差に関する未知の要因を明らかにするため、フレカイニドの尿細管分泌に関与するトランスポーターについて検討した。カチオン性薬物の尿細管分泌における血液からの取り込みに関わる organic cation transporter 2 (OCT2)、尿中への排出に関わる Multidrug resistance 1 (MDR1) や multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1)、MATE2-K を対象として、フレカイニドの尿細管分泌との関連性について調査した。フレカイニドと MDR1 との相互作用は、MDR1-Sf9 細胞膜画分の ATPase 活性により評価した。フレカイニドと OCT2、MATE1 および MATE2-K との相互作用の評価では、それぞれ hOCT2-CHO、hMATE1-CHO および

hMATE2-K-MDCKII-CAT において、基質薬剤のメトホルミン取り込みに対するフレカイニドの阻害活性を測定した。また、MATE1 における基質取り込み試験では、hMATE1-CHO におけるフレカイニドの取り込みをコントロール細胞と比較した。

4. 研究成果

- (1) *SCN5A* 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子変異が、Na チャネル遮断薬フレカイニドおよびプロパフェノンの有効血中濃度範囲の個人差におよぼす影響について検討した。フレカイニドの臨床効果は *SCN5A* プロモーターのハプロタイプの影響を受けることを確認した。また、*SCN5A* プロモーターの野生型の患者では臨床効果が血中濃度に依存して高まるが、ハプロタイプ B 保有患者では 300 ng/mL 未満の低濃度でも奏功するケースが多かった。一方で、ハプロタイプ B 保有患者では、300 ng/mL 以上の血中濃度で野生型と比較して PR 延長や QRS 増大が顕著であり、フレカイニドによる刺激伝導遅延が過剰に起きている可能性が考えられた。よって、フレカイニドの有効血中濃度は、ハプロタイプ B 保有患者において野生型の患者より低い可能性が示唆された。プロパフェノンの臨床効果と *SCN5A* 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子変異の関連については、解析に十分な症例数を収集できなかったため、フレカイニドのようにハプロタイプ B 保有者でプロパフェノンの有効血中濃度範囲が異なるか否かは明らかでない。しかしながら、*SCN5A* プロモーターのハプロタイプ B 保有患者において野生型の有効性が高い傾向がみられており、今後さらに症例数を蓄積して解析する必要があると考えられる。
- (2) 1 アドレナリン受容体の遺伝子変異がフレカイニドの臨床効果におよぼす影響について検討した。1 アドレナリン受容体の遺伝子型に基づき、Arg389 のホモ (Arg/Arg 群) ヘテロ接合体 (Arg/Gly 群) および Gly389 のホモ (Gly/Gly 群) の 3 群に分類した。Arg/Arg 群、Arg/Gly 群および Gly/Gly 群の間で血中フレカイニド濃度には差はなかったが、不整脈に対する有効率は Gly389 保有患者で低下する傾向を認めた。さらに、1 アドレナリン受容体 Arg389gly 変異による臨床効果の減弱は、すべての患者に現れるわけではなく、遮断薬を服用している患者で顕著に現れることを明らかにした。1 アドレナリン受容体の Arg389Gly 遺伝子多型がフレカイニドの治療効果

におよぼす影響は 受容体遮断薬を併用している患者においてみられ、Gly389 保有者では十分な治療効果が得られない可能性が示唆された。プロパフェノンの臨床効果と 1 アドレナリン受容体 Arg389gly 変異の関連については、解析に必要な症例数を収集できなかったが、明確な関連性は認められなかった。

- (3) プロパフェノンについて血中濃度を用いて臨床効果や副作用を評価するために、活性代謝物の 5-ヒドロキシプロパフェノンも含めたプロパフェノンの TDM における適切な採血時間について検討した。血中濃度と効果の関連は投与後 2 時間付近のピーク値およびトラフ値において評価した。プロパフェノンが有効と判定された患者におけるプロパフェノン血中濃度のピーク値は、効果不十分の患者と比較して有意に高かったが、トラフ値では差がなかった。プロパフェノンの効果は血中プロパフェノン濃度のピーク値と関連することが明らかになった。一方、5-ヒドロキシプロパフェノン濃度は両方の採血時間帯で差がなく、薬効評価のために 5-ヒドロキシプロパフェノンをモニタリングする必要は低いと推察される。以上より、プロパフェノンの TDM では、血中プロパフェノン濃度のピーク値を測定することが有用と考えられた。
- (4) フレカイニドの投与設計を行うために必要な情報として、フレカイニドの腎排泄に関わる薬物トランスポーターについて検討を行ったところ、フレカイニドが一部の薬物トランスポーターの基質となる可能性が示唆された。フレカイニドは MDR1 の ATPase 活性を濃度依存的に増加させたが、阻害活性は示さなかった。フレカイニドは MDR1 の基質となる可能性があり、MDR1 阻害薬のアミオダロンとの併用により腎クリアランスが低下する現象と矛盾しない。MATE1 および MATE2-K を介したメトホルミンの輸送は、低濃度のフレカイニドで阻害されたが、OCT2 を介した輸送は阻害されなかった。hMATE1-CHO におけるフレカイニドの取り込みはコントロール細胞と比較して高かったが、基質と判断される基準より少なかった。しかしながらこの取り込みは MATE1 阻害剤のキニジン存在下ではコントロール細胞と同等となるため、弱い基質である可能性がある。
- (5) 心筋 Na チャネル関連遺伝子多型のうち、Na チャネルのプロモーター領域の遺伝子変異と 1 アドレナリン受容体

Arg389gly 変異が Na チャネル遮断薬フレカイニドの臨床効果と関連することが明らかになった。これらの遺伝子多型と薬物動態に影響する因子を投与量設計法に考慮することで、Na チャネル遮断薬による不整脈治療の成功率を高めることができる可能性がある。フレカイニド以外の Na チャネル遮断薬と心筋 Na チャネル関連遺伝子多型の関連は、本研究で十分に明らかにすることはできなかったため、今後の研究で他の Na チャネル遮断薬においても同様の現象がみられるか確認する必要がある。

筑波大学・医学医療系・教授

久賀 圭祐 (KUGA, KEISUKE)
筑波大学・医学医療系・教授

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. 土岐浩介：プロパフェノンの TDM における採血時間の検討，TDM 研究，査読有，32 巻，2015 年，218-220，<http://jstdd.umin.jp/journal/pdf/32040218.pdf>

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 土岐浩介，Sándor Apáti，坂田 武，本間真人：フレカイニドの腎排泄におけるトランスポーターの関与．第 36 回日本臨床薬理学会学術総会，2015 年 12 月 9 日，京王プラザホテル東京（東京都新宿区）
2. 土岐浩介，関口幸夫，久賀圭祐，青沼和隆，本間真人：1-アドレナリン受容体 Arg389Gly 遺伝子多型がフレカイニドの治療効果におよぼす影響．第 34 回日本臨床薬理学会学術総会，2013 年 12 月 4 日，東京国際フォーラム（東京都千代田区）
3. 土岐浩介，白山祐輝，関口幸夫，久賀圭祐，青沼和隆，本間真人：プロパフェノンの TDM における採血時間の検討．第 32 回日本 TDM 学会・学術大会，2015 年 5 月 23 日，キッセイ文化ホール（長野県松本市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土岐 浩介 (DOKI, KOSUKE)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：90620881

(4) 研究協力者

本間 真人 (HOMMA, MASATO)
筑波大学・医学医療系・教授

青沼 和隆 (AONUMA, KAZUTAKA)